

LAURÉATS DE L'APPEL À PROJETS FRFS-WELBIO 2019

▪ Advanced Grants



Luc Bertrand

■ UCLouvain

L'O-GlcNAcylation, une nouvelle cible thérapeutique dans les maladies cardiovasculaires : l'exemple de l'hypertrophie cardiaque

Mots-clefs : maladies cardiovasculaires • biochimie • signalisation cellulaire

Luc Bertrand est Directeur de recherches FNRS et professeur à l'Université catholique de Louvain. Il travaille au sein du Pôle de recherche cardiovasculaire de l'Institut de Recherche Expérimentale et Clinique. Ses travaux portent sur les modifications post-traductionnelles impliquées dans la régulation du métabolisme et de la fonction cardiaque, dans le contexte de différentes pathologies cardiaques. Il étudie plus particulièrement le rôle de la protéine AMPK (« AMP-activated protein kinase »).

Ce projet WELBIO est basé sur sa découverte récente qui montre que l'activation de l'AMPK inhibe le développement de l'hypertrophie cardiaque en agissant sur une branche spécifique du métabolisme du glucose, la voie de l'hexosamine, connue pour induire une modification post-traductionnelle spécifique des protéines, appelée l'O-GlcNAcylation. Ce tandem AMPK/O-GlcNAcylation pourrait constituer une nouvelle voie thérapeutique pour le traitement de l'hypertrophie cardiaque. Ce projet visera à valider cette hypothèse. Les mécanismes moléculaires liant AMPK, l'O-GlcNAcylation et l'hypertrophie cardiaque seront étudiés en profondeur, notamment en identifiant les protéines O-GlcNAcylées. Celles-ci pourront constituer de nouvelles cibles pour le traitement de l'hypertrophie cardiaque.



Sophie Lucas

■ UCLouvain

Cibler l'activation du TGF- β 1, β 2 ou β 3 pour le traitement de l'auto-immunité ou de la maladie du greffon contre l'hôte

Mots-clefs : maladies auto-immunes • immunologie • cytokines

Sophie Lucas est professeure à l'Université catholique de Louvain. Ses travaux à l'Institut de Duve portent sur les mécanismes par lesquels les lymphocytes T régulateurs (Treg) inhibent le système immunitaire pour l'empêcher de détruire des tissus sains. Une activité insuffisante des lymphocytes Treg peut conduire à des maladies auto-immunes

ainsi qu'à des rejets de greffe ou à des maladies du greffon contre l'hôte. Inversement, une activité excessive des lymphocytes Treg peut bloquer les réactions immunitaires anti-tumorales et favoriser l'apparition d'un cancer. Sophie Lucas et son équipe ont découvert que les lymphocytes Treg produisent du TGF- β 1 actif, une cytokine connue pour ses propriétés immuno-suppressives. Parmi les 3 isoformes du TGF- β , le TGF- β 1 est la forme principalement exprimée par les cellules immunitaires.

Ce projet WELBIO vise à développer des anticorps capables d'activer le TGF- β 1 et à déterminer (en modèles précliniques) si ces anticorps peuvent traiter des maladies auto-immunes ou de greffon contre l'hôte. Les sources cellulaires de TGF- β 1 actif seront recherchées dans un modèle de lupus érythémateux disséminé, une maladie auto-immune chronique qui peut toucher plusieurs organes. D'autres cellules que les Treg pourraient en effet produire et activer le TGF- β 1 pour bloquer certaines réactions auto-immunes. Par ailleurs, un second volet du projet sera consacré à la sclérodermie, une maladie auto-immune caractérisée par une importante fibrose qui pourrait être liée à une activation excessive de l'une des isoformes du TGF- β .



Agnès Noël



Rôles innovants de l'uPARAP dans la lymphangiogenèse et les fonctions du système lymphatique

Mots-clefs : cancer • lymphangiogenèse • signalisation cellulaire

Agnès Noël est professeure à l'Université de Liège. Au sein du centre de recherche GIGA, ses travaux sont essentiellement orientés sur la vascularisation des tumeurs, notamment le processus de formation des nouveaux vaisseaux lymphatiques (la lymphangiogenèse). À côté de son rôle dans l'homéostasie et dans l'immunité, ce processus biologique complexe contribue à la progression du cancer et à la dissémination des métastases vers les ganglions lymphatiques. Inversement, des traitements anti-cancéreux (irradiation ou chirurgie) peuvent causer un dysfonctionnement des vaisseaux lymphatiques et entraîner un gonflement des tissus (lymphœdème). Agnès Noël et son groupe ont découvert que la protéine uPARAP, un récepteur endocytaire intervenant dans le remodelage du collagène, est spécifiquement impliqué dans la lymphangiogenèse.

Ce projet WELBIO vise à comprendre précisément, au niveau moléculaire, comment le récepteur uPARAP agit dans la morphogenèse lymphatique, à étudier son rôle dans les différentes étapes du processus métastatique et à identifier ses partenaires moléculaires. L'intérêt potentiel de l'uPARAP (ou de ses partenaires) en tant que cible thérapeutique sera évalué tant pour le traitement du cancer que pour le traitement de lymphœdèmes.

▪ Starting Grants



David Alsteens



Déchiffrer les mécanismes moléculaires de l'entrée des réovirus et rotavirus à l'échelle nanométrique

Mots-clefs : infections • biophysique • microscopie de force atomique

David Alsteens est Chercheur qualifié FNRS et professeur à l'Université catholique de Louvain. Au sein du laboratoire de Nanobiophysique du *Louvain Institute of Biomolecular Science and Technology*, il étudie à l'échelle moléculaire les forces en jeu dans les structures protéiques, dans l'adhésion cellulaire ou dans les premières étapes de signalisation cellulaire (liaison du ligand au récepteur ou liaison du virus à la cellule qu'il infecte).

Ce projet est axé sur les infections par les réovirus, un modèle de virus sans enveloppe. La manière dont ce type de virus pénètre la membrane cellulaire est encore mal connue. Le rôle de protéines individuelles de la capsid externe du virus dans l'adhérence et l'infection sera étudié par microscopie de force atomique (AFM). Des stratégies visant à interférer avec ces interactions préliminaires à l'infection seront développées.



Guido Bommer



Nouveaux aspects biochimiques de la neurodégénération dans la maladie de Parkinson

Mots-clefs : maladies neurologiques • biochimie • métabolisme

Guido Bommer est Maître de recherche FNRS et professeur à l'Université catholique de Louvain. Avec son groupe de l'Institut de Duve, il étudie des enzymes de fonction encore inconnue et cherche à comprendre quel rôle elles pourraient jouer dans le métabolisme du cancer. Les résultats parfois inattendus amènent régulièrement Guido Bommer à se pencher également sur d'autres maladies.

Ce projet WELBIO est axé sur la maladie de Parkinson et plus particulièrement sur une enzyme potentiellement impliquée dans le cancer et dans la maladie de Parkinson. Ce projet vise à étudier comment cette enzyme protège la cellule contre le stress et à comprendre le lien entre des dégâts métaboliques, l'agrégation de protéines et la sensibilité au stress oxydatif observées dans la maladie de Parkinson. Cette recherche pourra avoir un impact majeur sur la compréhension de la pathogenèse de la maladie de Parkinson et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.



Amandine Everard

 UCLouvain

Identification de bactéries intestinales et de métabolites impliqués dans l'axe intestin-cerveau contrôlant le plaisir et le système de la récompense lors de la consommation alimentaire

Mots-clefs : maladies métaboliques • pharmacologie • microbiote intestinal

Amandine Everard est Chercheuse qualifiée FNRS et professeure à l'Université catholique de Louvain. Ses travaux au *Louvain Drug Research Institute* sont basés sur l'hypothèse selon laquelle les bactéries du microbiote intestinal sont impliquées dans la régulation de la prise alimentaire. Ses recherches sur les liens entre le microbiote intestinal, la nutrition et l'hôte dans le contexte de l'obésité et de maladies métaboliques l'ont amenée à s'intéresser plus spécifiquement à l'axe intestin-cerveau.

Au cours de ce projet, Amandine Everard cherchera à identifier les bactéries spécifiquement impliquées dans les systèmes de récompense et de plaisir. La régulation de la consommation alimentaire dépendant d'un « dialogue » entre les bactéries et l'hôte, les mécanismes de ce dialogue seront étudiés. Le rôle et l'impact de métabolites spécifiques seront également analysés.



Esteban Gurzov

 ULB

L'activité des protéines tyrosine phosphatases, nouvel outil de diagnostic précoce du carcinome hépatocellulaire induit par l'obésité ?

Mots-clefs : cancer • analyse biologique • métabolisme

Esteban Gurzov est Chercheur qualifié FNRS. À l'Université libre de Bruxelles, il dirige le laboratoire « *Signal Transduction and Metabolism* » de l'*ULB Center for Diabetes Research*. Ses travaux visent à comprendre les mécanismes moléculaires de maladies métaboliques. Il étudie en particulier le rôle des phosphatases dans les maladies métaboliques et dans leurs complications (telles que le cancer).

Ce projet est consacré au carcinome hépatocellulaire induit par l'obésité. Des résultats récents suggèrent que, soumises à un stress oxydatif, les protéines tyrosine phosphatases jouent un rôle clef dans la transition de l'obésité à la stéato-hépatite non alcoolique et au carcinome hépatocellulaire. L'expression et l'oxydation des protéines tyrosine phosphatases dans des biopsies de foie humain seront caractérisées, ce qui permettra de définir un profil de risque pour le diagnostic précoce, la classification et le traitement personnalisé du carcinome hépatocellulaire associé à l'obésité.



Régis Hallez



Caractérisation moléculaire des processus cellulaires ciblés par le messenger secondaire (p)ppGpp chez les bactéries

Mots-clefs : résistance aux antibiotiques • bactériologie • biologie moléculaire

Régis Hallez est Chercheur qualifié FNRS et professeur à l'Université de Namur. Ses travaux au sein du *Namur Research Institute for Life Sciences* portent sur la régulation du stress bactérien par la guanosine penta- ou tetra-phosphate (p)ppGpp. Cette « *alarmone* » produite par la quasi-totalité des bactéries en réponse aux fluctuations de disponibilité en nutriments, remodèle profondément la physiologie bactérienne.

Le but de ce projet est d'identifier et caractériser les machineries cellulaires ciblées par le (p)ppGpp chez les bactéries. Les cibles du (p)ppGpp impliquées dans la survie des bactéries en cours de famine ou en réaction aux antibiotiques seront identifiées. Ce projet pourra ainsi ouvrir la voie vers le développement de nouvelles approches thérapeutiques contre les bactéries multi-résistantes.

▪ Continuation Grants



Cédric Blanpain

ULB

Mécanismes contrôlant la transition épithélio-mésenchymateuse dans le cancer

Mots-clefs : cancer • biologie des cellules souches • transition épithélio-mésenchymateuse

Cédric Blanpain est professeur à l'Université libre de Bruxelles. Il y dirige le laboratoire Cellules souches et Cancer qui étudie le rôle des cellules souches dans le développement, l'homéostasie et le cancer. Il recherche les cellules souches impliquées dans des processus de développement et de réparation tissulaire, et retrace le « destin » de ces cellules, c'est-à-dire le processus par lequel elles se différencient pour former les cellules du tissu. Il exploite par ailleurs les mêmes techniques pour découvrir les cellules d'origine de cancers humains fréquents et pour comprendre les mécanismes à l'origine de l'hétérogénéité tumorale, des métastases et de la résistance aux thérapies.

Ce projet porte sur la transition épithélio-mésenchymateuse (« EMT »), un processus par lequel les cellules d'un tissu perdent leurs caractéristiques épithéliales pour acquérir des propriétés mésenchymateuses. Ce processus est associé à l'initiation et à l'invasion tumorale, aux métastases et à la résistance à la thérapie. Lors de son projet WELBIO précédent, Cédric Blanpain et ses collègues ont notamment démontré que l'EMT n'est pas un processus binaire mais se produit à travers des états cellulaires épithéliaux et mésenchymateux hybrides. Les nouveaux modèles qui ont été mis au point permettront, au cours de ce nouveau projet, d'étudier plus en profondeur les mécanismes moléculaires de l'EMT, de la progression métastatique et de la résistance aux thérapies, en se concentrant sur quelques acteurs moléculaires clefs. Ce projet doit permettre de découvrir de nouvelles opportunités thérapeutiques pour traiter le cancer.



Alain Chariot

LIÈGE
université

Rôles des enzymes de modification des ARNs de transfert dans la réponse immunitaire et dans le développement tumoral

Mots-clefs : cancer • reprogrammation protéique • signalisation cellulaire

Alain Chariot est Directeur de recherches FNRS et professeur à l'Université de Liège. Au sein du centre de recherche GIGA, il étudie dans des modèles de cancer le rôle de gènes mal caractérisés dont la perte de fonction est associée à des troubles génétiques.

Ce projet est axé sur la reprogrammation protéique (la modification du « programme » de traduction des ARN messagers en protéines) qui intervient dans les réponses immunitaires et dans le cancer. Des modifications des ARN de transfert (ARNt) jouent un rôle essentiel dans cette reprogrammation. Avec son groupe, Alain Chariot a décrit le rôle d'une enzyme de modification des ARNt, le complexe protéique Elongator, dans plusieurs modèles de cancer. Il étudie aujourd'hui les protéines dont la traduction dépend d'Elongator. Ce projet vise à comprendre le rôle de celles-ci dans des voies oncogéniques. Un autre volet du projet concerne le rôle des modifications des ARNt dans la réponse immunitaire. Les mécanismes par lesquels Elongator intervient dans la différenciation des cellules de Tuft seront étudiés. Ces cellules sont impliquées dans la réponse immunitaire à une infection parasitaire dans l'intestin.



Jean-François Collet

■ UCLouvain

Exploration de l'enveloppe cellulaire d'*Escherichia coli*, un compartiment idéal pour le développement d'approches biotechnologiques et biopharmaceutiques innovantes

Mots-clefs : résistance aux antibiotiques • bactériologie • enveloppe cellulaire

Jean-François Collet est professeur à l'Université catholique de Louvain. Ses travaux à l'Institut de Duve visent à comprendre comment les bactéries se défendent contre les agressions extérieures, afin de mieux pouvoir les attaquer. Il étudie plus spécifiquement 2 types de stress : le stress oxydant (par exemple par l'eau de javel) et le stress de l'enveloppe. Sa recherche est basée essentiellement sur *Escherichia Coli*, une bactérie à Gram-négatif. Les bactéries à Gram-négatif sont caractérisées par une double membrane. La membrane externe est séparée de la membrane interne par le périplasme dans lequel se trouve un polymère appelé le peptidoglycane.

Ce projet vise à comprendre comment les bactéries à Gram-négatif assemblent leur enveloppe, détectent que leur enveloppe est endommagée et réagissent à ce stress. Jean-François Collet a déjà mis à jour, notamment dans le cadre de projets WELBIO précédents, plusieurs mécanismes impliqués. L'expertise développée, les données préliminaires et les outils moléculaires mis au point, permettront, au cours de ce nouveau projet, de résoudre 2 énigmes : l'importance physiologique de la connexion entre la membrane externe et le peptidoglycane et le mécanisme par lequel les lipoprotéines traversent la membrane externe. Ces travaux serviront de base à la recherche de nouveaux antibiotiques ainsi qu'à l'ingénierie de souches bactériennes optimisées pour la production de protéines ou d'ADN.



Decio L. Eizirik

■ ULB

Signature de l'épissage alternatif des cellules β dans le diabète

Mots-clefs : diabète • endocrinologie • épissage alternatif

Decio L. Eizirik est professeur à l'*ULB Center for Diabetes Research* (Université libre de Bruxelles). Ses travaux visent à comprendre la pathogenèse du diabète de type 1, plus spécifiquement le rôle de gènes du diabète, du stress du

reticulum endoplasmique et de l'épissage alternatif dans la déficience des cellules β du pancréas.

Ce projet est consacré à l'épissage alternatif, un processus qui touche plus de 90% des gènes humains. Il donne aux cellules une capacité extraordinaire de modifier leur transcriptome et leur protéome en réponse à des signaux intra- et extracellulaires. En produisant de nouvelles protéines, la cellule peut générer de nouveaux épitopes qui peuvent contribuer à déclencher une réponse immunitaire. Au cours de son projet WELBIO précédent, Decio L. Eizirik a montré que les cytokines pro-inflammatoires interleukine beta et interferon gamma libérées dans les îlots pancréatiques par les cellules immunitaires à des stades avancés d'insulite, modifient l'expression de protéines régulatrices de l'épissage alternatif. Un grand nombre de variants d'épissage sont ainsi produits dans les cellules β . Cela conduit à la génération de néo-antigènes reconnus par les lymphocytes T cytotoxiques qui envahissent les îlots des patients atteints de diabète de type 1, ce qui amplifie l'attaque auto-immune. L'objectif de ce nouveau projet est de caractériser les réseaux de régulation de l'épissage alternatif et d'identifier les variants d'épissage des ARNm à l'origine des néo-épitopes responsables de l'activation des lymphocytes T. Ces variants seront validés comme biomarqueurs de la maladie et comme cibles potentielles de nouveaux traitements basés sur la modulation de l'épissage.



Benoît Van den Eynde

■ UCLouvain

Découverte et caractérisation de nouvelles cibles pour l'immunothérapie du cancer

Mots-clefs : immunothérapie du cancer • microenvironnement tumoral

Benoît Van den Eynde est professeur à l'Université catholique de Louvain. Ses recherches à l'Institut de Duve sont centrées sur l'immunologie tumorale, en particulier sur les mécanismes de production des antigènes tumoraux et sur les mécanismes par lesquels les tumeurs résistent à l'attaque immunitaire.

Ce projet WELBIO est consacré aux mécanismes immunosuppresseurs par lesquels le microenvironnement tumoral limite l'efficacité de l'immunothérapie du cancer. Benoît Van den Eynde et son équipe ont mis au point un modèle (appelé TiRP) de mélanome induit génétiquement, particulièrement immunosuppresseur. Ce modèle est mis à profit pour chercher des gènes responsables de cette immunosuppression et, à partir de là, d'élucider les mécanismes immunosuppresseurs. Des premiers gènes candidats ont été identifiés lors du précédent projet WELBIO de Benoît Van den Eynde. Ce nouveau projet permettra de caractériser les mécanismes responsables de l'effet immunomodulateur de ces gènes ainsi que de rechercher d'autres candidats qui puissent servir de cible pour l'immunothérapie. Au cours du précédent projet, il est par ailleurs apparu qu'un médicament existant renforce l'immunothérapie dans différents modèles de tumeurs. Un autre volet du projet visera à comprendre le mécanisme d'action de ce médicament. Ce projet devrait ainsi ouvrir de nouvelles voies pour le développement de médicaments anti-cancéreux.



Miikka Vikkula

 UCLouvain

Vers de nouveaux traitements du lymphœdème primaire : de l'identification des causes génétiques à la modélisation in vivo et aux essais précliniques

Mots-clefs : lymphœdème • génétique • bioinformatique

Miikka Vikkula est professeur à l'Université catholique de Louvain. Ses recherches à l'Institut de Duve visent à identifier et caractériser des variations génétiques qui entraînent certaines maladies humaines.

Ce projet s'inscrit dans la continuité des précédents projets WELBIO de Miikka Vikkula et est axé sur les troubles du système vasculaire, plus particulièrement le lymphœdème primaire, une maladie chronique très invalidante résultant d'un développement et/ou d'un fonctionnement anormal du système lymphatique. La lymphe n'est pas évacuée des tissus interstitiels et s'accumule, le plus souvent dans les extrémités inférieures, ce qui provoque dilatation et fibrose, et prédispose aux infections secondaires. En Europe, plus d'un million de personnes sont touchées. Aucun traitement curatif n'existe à ce jour.

Ce projet vise à identifier et caractériser les causes génétiques du lymphœdème, en ne se limitant pas aux causes monogéniques mais en développant également des méthodes statistiques, informatiques et de *machine-learning* pour identifier des mutations digéniques. Les mécanismes par lesquels ces mutations induisent des lymphœdèmes seront étudiés dans des modèles murins, ce qui permettra de développer des modèles précliniques qui pourront être utilisés pour tester des stratégies thérapeutiques.